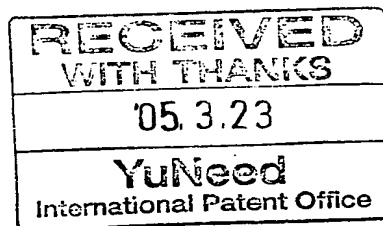


発信人 日本国特許庁 (予備審査機関)

特 許 協 力 条 約



出願人代理人

庄司 隆

様

あて名

〒 101-0032

東京都千代田区岩本町3丁目2番10号  
S N岩本町ビル6階

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章) の  
送付の通知書

(法施行規則第57条)  
[PCT規則71.1]

発送日  
(日.月.年)

22.3.2005

出願人又は代理人  
の書類記号

GP03-1025PCT

重要な通知

国際出願番号

PCT/JPO3/10449

国際出願日

(日.月.年) 19.08.2003

優先日

(日.月.年) 24.11.2002

出願人 (氏名又は名称)

第一製薬株式会社

1. 国際予備審査機関は、この国際出願に関して特許性に関する国際予備報告及び付属書類が作成されている場合には、それらをこの送付書とともに送付することを、出願人に通知する。
2. 国際予備報告及び付属書類が作成されている場合には、すべての選択官庁に通知するために、それらの写しを国際事務局に送付する。
3. 選択官庁から要求があったときは、国際事務局は国際予備報告 (付属書類を除く) の英語の翻訳文を作成し、それをその選択官庁に送付する。
4. 注 意

出願人は、各選択官庁に対し優先日から30月以内に (官庁によってはもっと遅く) 所定の手続 (翻訳文の提出及び国内手数料の支払い) をしなければならない (PCT39条(1)) (様式PCT/IB/301とともに国際事務局から送付された注を参照)。

国際出願の翻訳文が選択官庁に提出された場合には、その翻訳文は、国際予備審査報告の付属書類の翻訳文を含まなければならない。この翻訳文を作成し、関係する選択官庁に直接送付するのは出願人の責任である。

選択官庁が適用する期間及び要件の詳細については、PCT出願人の手引き第II巻を参照すること。

出願人はPCT第33条(5)に注意する。すなわち、PCT第33条(2)から(4)までに規定する新規性、進歩性及び産業上利用可能性の基準は国際予備審査にのみ用いるものであり、締約国は、請求の範囲に記載されている発明が自国において特許を受けることができる発明であるかどうかを決定するに当たっては、追加の又は異なる基準を適用することができる (PCT第27条(5)も併せて参照)。そのような追加の基準は、例えば、実施可能要件や特許請求の範囲の明確性又は裏付け要件を、特許要件から免除することも含む。

名称及びあて名

日本国特許庁 (IPEA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員

特 許 庁 長 官

4 C

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/IPEA/416 (2004年1月)

(添付用紙の注意書きを参照)

P C T

REC'D 24 MAR 2005

WIPO

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

(法第12条、法施行規則第56条)  
(PCT36条及びPCT規則70)

出願人又は代理人 の書類記号 GP03-1025PCT	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/10449	国際出願日 (日.月.年) 19.08.2003	優先日 (日.月.年) 24.11.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K45/00, A61K31/7088, A61K38/17, A61K48/00, A61P1/00, A61P35/04, C12N15/09		
出願人 (氏名又は名称) 第一製薬株式会社		

1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。  
法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。
3. この報告には次の附属物件も添付されている。
- a ☐ 附属書類は全部で \_\_\_\_\_ ページである。
- ☐ 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照)
- ☐ 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
- b ☒ 電子媒体は全部で ディスク1枚 (電子媒体の種類、数を示す)。  
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。(実施細則第802号参照)
4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- ☒ 第I欄 国際予備審査報告の基礎
- ☐ 第II欄 優先権
- ☒ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- ☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如
- ☒ 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- ☐ 第VI欄 ある種の引用文献
- ☐ 第VII欄 国際出願の不備
- ☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 24.06.2004	国際予備審査報告を作成した日 03.03.2005	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大久保元浩	4C 8828
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

## 第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、\_\_\_\_\_ 語による翻訳文を基礎とした。

それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査  
☐ PCT規則12.4にいう国際公開  
☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第 \_\_\_\_\_ ページ、出願時に提出されたもの  
 第 \_\_\_\_\_ ページ\*、 \_\_\_\_\_ 付かで国際予備審査機関が受理したもの  
 第 \_\_\_\_\_ ページ\*、 \_\_\_\_\_ 付かで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第 \_\_\_\_\_ 項、出願時に提出されたもの  
 第 \_\_\_\_\_ 項\*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 第 \_\_\_\_\_ 項\*、 \_\_\_\_\_ 付かで国際予備審査機関が受理したもの  
 第 \_\_\_\_\_ 項\*、 \_\_\_\_\_ 付かで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 \_\_\_\_\_ ページ/図、出願時に提出されたもの  
 第 \_\_\_\_\_ ページ/図\*、 \_\_\_\_\_ 付かで国際予備審査機関が受理したもの  
 第 \_\_\_\_\_ ページ/図\*、 \_\_\_\_\_ 付かで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図  
☐ 配列表(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_  
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図  
☐ 配列表(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_  
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) \_\_\_\_\_

\* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

## 第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 5-8, 16-18, 21, 22, 25

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 5-8, 16-18, 21, 22, 25 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 5-8, 16-18, 21, 22, 25 は、いずれも治療による人体の処置方法に係る態様を含むものであって、PCT第34条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iv)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 5-8, 16-18, 21, 22, 25 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

☐

提出されていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

☐

所定の基準を満たしていない。

☐

提出されていない。

☐

所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

☐ 提出されていない。

☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

## 第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	2, 4, 9-15, 19, 20, 23, 24	有 無
	請求の範囲	1, 3	
進歩性 (IS)	請求の範囲	11-15, 20	有 無
	請求の範囲	1-4, 9, 10, 19, 23, 24	
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-4, 9-15, 19, 20, 23, 24	有 無
	請求の範囲		

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

・文献1: 川崎、佐藤他 ‘大腸癌細胞の運動性における変異APC/Asef複合体の関与’ 日本癌学会総会記事, 25 Aug. 2002, vol. 61, p. 111 3048

・文献2: KAWASAKI, Y. et al. ‘Asef, a link between the tumor suppressor APC and G-protein signaling.’ Science, 2000, vol. 289, p. 1194-1197  
文献全体、特にp. 1196第3欄第1-9行

・文献3: 川崎善博、秋山徹 ‘Short Review 癌抑制遺伝子産物APCの新しいはらたき’ 蛋白質 核酸 酵素, 2001, vol. 46, no. 3, p. 228-232 文献全体、特にp. 231右欄

・文献4: PADDISON, P. J. et al. ‘Short hairpin RNAs(shRNAs) induce sequence-specific silencing in mammalian cells.’ Genes Dev., 15 Apr. 2002, vol. 16, no. 8, p. 948-958

・文献5: JENUWEIN, T. et al. ‘An RNA-guided pathway for the epigenome.’ Science, 27 Sep. 2002, vol. 297, no. 5590, p. 2215-2218

## 配列表に関する補充欄

## 第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表  
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☒ 書面  
☒ コンピュータ読み取り可能な形式
- c. 提出時期 ☒ 出願時の国際出願に含まれる  
☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された  
☐ 出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された  
☐ \_\_\_\_\_ 付で、この国際予備審査機関が補正\*として受理した

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

## 3. 補足意見：

\*第 I 欄 4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関連するテーブルに "superseded" と記入されることがある。

## 補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

## 第 V 欄の続き

## (1)

文献1には、Asefと変異APCとの結合を阻害するドミナントネガティブ変異体により、変異APCを発現する大腸癌細胞の運動能が抑制されることが記載されているから、請求の範囲1, 3は、文献1により新規性及び進歩性を有さない。

また、上の大腸癌細胞の運動能抑制作用に係る記載に基づき、上記ドミナントネガティブ変異体が大腸癌転移抑制剤の有効成分としてなる医薬組成物を調製することは、当業者にとり容易であるから、請求の範囲23, 24は文献1により進歩性を有さない。

## (2)

文献2, 3には、AsefがRacに特異的なGEF活性を有し、通常はAPCによりその活性が負に制御されていることや、Asefが変異APCと結合することにより、前記制御がなされずAsefの適切な場所への局在がなされない場合、大腸における腫瘍形成が促進されると考えられることも記載されている。してみれば、例えばAsefもしくは変異APCの機能阻害やAsef遺伝子の発現抑制、変異APC遺伝子の発現抑制を行うことを通じてAsef-変異APCの結合を抑制することにより、大腸での腫瘍転移・形成を抑制せしめることは、当業者に容易に想到し得たことである。

よって、請求の範囲1-4, 23, 24は、文献2又は文献3により進歩性を有さない。

また、大腸癌転移抑制のためのAsef阻害もしくは変異APC阻害の方法として、文献4, 5いずれかの記載に例示される公知技術に基づき、Asef遺伝子もしくは変異APC遺伝子の発現に対し干渉効果を示すオリゴヌクレオチドRNAを調製し、これを用いたRNA干渉を利用することも、当業者にとり容易である。

よって、請求の範囲9, 10, 19, 23, 24は、文献2, 3、及び、文献4, 5により進歩性を有さない。

537,001  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

PCT/JP2003/010449



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY  
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference GP03-1025PCT	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2003/010449	International filing date (day/month/year) 19 August 2003 (19.08.2003)	Priority date (day/month/year) 24 November 2002 (24.11.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/00, 31/7088, 38/17, 48/00, A61P 1/00, A61P 35/04, C12N 15/09		
Applicant DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

- This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
  - ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of \_\_\_\_\_ sheets, as follows:
    - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
    - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
  - ☒ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) Disc 1, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

- This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24 June 2004 (24.06.2004)	Date of completion of this report 03 March 2005 (03.03.2005)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/010449

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language \_\_\_\_\_, which is language of a translation furnished for the purpose of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
  - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
  - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

- ☒ The international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:
- pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished
- pages\* \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement) under Article 19
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:
- pages \_\_\_\_\_, as originally filed/furnished
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- pages\* \_\_\_\_\_ received by this Authority on \_\_\_\_\_
- ☒ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/figs \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): \_\_\_\_\_

\* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

# INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP03/10449

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 5-8, 16-18, 21, 22, 25

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 5-8, 16-18, 21, 22, 25 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

The subject matters of claims 5-8, 16-18, 21, 22 and 25 include a mode relating to the treatment of the human body by therapy, which does not require an international preliminary examination by the International Preliminary Examining Authority in accordance with PCT Article 34 (4)(a)(i) and Rule 67.1(iv).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 5-8, 16-18, 21, 22, 25

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ see Supplemental Box for further details.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP03/10449

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)

Claims

2, 4, 9-15, 19, 20, 23, 24

YES

Claims

1, 3

NO

Inventive step (IS)

Claims

11-15, 20

YES

Claims

1-4, 9, 10, 19, 23, 24

NO

Industrial applicability (IA)

Claims

1-4, 9-15, 19, 20, 23, 24

YES

Claims

NO

## 2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Document 1: "Participation of Mutated APC-Asef Complex in the Mobility of Cancer Cells of the Colon and Rectum (in Japanese)," (Kawasaki, Satoh, et al.), An Article from the General Meeting of Japanese Cancer Association, 25 August, 2002 (25.08.02), Vol. 61, pages 111 and 3048

Document 2: "Asef, a Link between the Tumor Suppressor APC and G-protein Signaling," (Y. Kawasaki, et al.), Science, 2000, Vol. 289, pages 1194-1197, whole document, especially page 1196, column 3, lines 1-9

Document 3: "Short Review: A New Function of Cancer Inhibiting Gene Product APC (in Japanese)," (Yoshihiro Kawasaki and Toru Akiyama), Tanpakushitsu-Kakusan-Koso (= Proteins, Nucleic Acids and Enzymes), 2001, Vol. 46, No. 3, pages 228-232, whole document, especially page 231, right column

Document 4: "Short Hairpin RNAs (shRNAs) Induce Sequence-Specific Silencing in Mammalian Cells," (P. J. Paddison, et al.), Genes Dev., 15 April, 2002 (15.04.02), Vol. 16, No. 8, pages 948-958

Document 5: "An RNA-guided Pathway for the Epigenome," (T. Jenuwein, et al.), Science, 27 September, 2002 (27.09.02), Vol. 297, No. 5590, pages 2215-2218

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP03/10449

Supplemental Box Relating to Sequence Listing

Continuation of Box No. 1, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report was established on the basis that of:
  - a. type of material
    - ☒ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material
    - ☒ in written format
    - ☒ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing
    - ☒ contained in the international application as filed
    - ☒ filed together with the international application in computer readable form
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purpose of search and/or examination
    - ☐ received by this Authority as an amendment\* on \_\_\_\_\_
2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

\* If item 4 in Box No. 1 applies, the listing and /or table(s) related thereto, which form part of the basis of the report, may be marked "superseded".

## Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.  
Continuation of: V

(1) Document 1 describes that a dominant-negative mutant inhibiting the binding between Asef and mutated APC inhibits the mobility of cancer cells of the colon and rectum capable of expressing mutated APC. So, the subject matters of claims 1 and 3 do not appear to be novel or to involve an inventive step in view of document 1.

Furthermore, a person skilled in the art could have easily prepared a medicinal composition containing the said dominant-negative mutant as an active ingredient of a cancer metastasis inhibitor for the colon and rectum based on the above description concerning the action of inhibiting the mobility of cancer cells of the colon and rectum. So, the subject matters of claims 23 and 24 do not appear to involve an inventive step in view of document 1.

(2) Documents 2 and 3 respectively describe that (1) Asef has GEF activity specific to Rac, (2) the activity is usually negatively controlled by APC, and (3) it is considered that in the case where Asef is bound to mutated APC, not allowing the said control to be made, hence not allowing the localization of Asef at an appropriate place, tumorigenesis in the colon and rectum is promoted. So, a person skilled in the art could have easily conceived of inhibiting the tumor metastasis and tumorigenesis in the colon and rectum, for example, by inhibiting the function of Asef or mutated APC, inhibiting the expression of Asef gene or inhibiting the expression of mutated APC gene, for inhibiting the binding between Asef and mutated APC.

So, the subject matters of claims 1-4, 23 and 24 do not appear to involve an inventive step in view of document 2 or 3.

Furthermore, a person skilled in the art could have easily prepared an oligonucleotide RNA showing an effect of interfering in the expression of Asef gene or mutated APC gene and used the RNA interference using it, as a method for inhibiting Asef or mutated APC for inhibiting the metastasis of the cancer of the colon and rectum, based on the publicly known technique exemplified in the description of document 4 or 5.

So, the subject matters of claims 9, 10, 19, 23 and 24 do not appear to involve an inventive step in view of document 2 or 3 and document 4 or 5.